



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS Y  
NUEVAS DIANAS FRENTE AL  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*”**

Autores: FERNÁNDEZ GIL, ÁLVARO y GARCIA MAYORAL, RAQUEL

Tutor: PEDREGAL FREIRE, CARMEN

Convocatoria: Junio 2017

<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>3</b>
1.1	Abstract	3
<b>2</b>	<b>Introducción y antecedentes</b>	<b>4</b>
2.1	Epidemiología: Prevalencia e Incidencia	6
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Metodología</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Resultados y discusión</b>	<b>9</b>
5.1	Inhibidores de la síntesis de la pared en micobacterias	10
5.2	Inhibidores de la síntesis de ARN polimerasa en micobacterias	12
5.3	Nuevas dianas farmacológicas y nuevos fármacos antituberculosos	13
5.4	Nuevas líneas y tendencias en el diseño	15
<b>6</b>	<b>Conclusión</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>18</b>
7.1	Imágenes y recursos online	20

## 1 RESUMEN

---

La tuberculosis es, hoy día, una amenaza para la salud en todo el mundo. A medida que las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* han ido surgiendo y se han transformado en cepas resistentes, el fracaso del tratamiento es con demasiada frecuencia un hecho, especialmente en aquellos países que carecen de la organización de atención médica necesaria para proporcionar el largo y costoso tratamiento. Debido a esta preocupación, esta enfermedad infecciosa ha sido el foco de interés científico en la última década.

A pesar de los avances en la quimioterapia y la vacuna BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), la tuberculosis sigue siendo una enfermedad infecciosa significativa. La capacidad de los bacilos de tuberculosis para causar infecciones latentes que son tolerantes con los fármacos usados actualmente, junto con la dosis inadecuada y los regímenes de tratamiento incompleto han llevado al aumento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB). El tratamiento de las infecciones por MDR-TB es un reto clínico importante que tiene pocas soluciones viables o eficaces, por lo tanto los pacientes tienen un mal pronóstico y años de tratamiento.

La aparición creciente de la tuberculosis resistente a los fármacos y la infección por el VIH, que compromete la defensa del huésped y permite que la infección latente reactive o vuelva a los individuos más susceptibles a la tuberculosis, ponen en relieve la necesidad de desarrollar nuevos fármacos contra la tuberculosis activos contra las bacterias resistentes a los fármacos. Los recientes y novedosos desarrollos en el descubrimiento de fármacos para la tuberculosis con una dosificación más larga o que pueden reducir la duración del tratamiento muestran ser prometedores hacia una posible revolución en la quimioterapia de la tuberculosis.

### 1.1 ABSTRACT

*Tuberculosis is one of the main threats for health worldwide nowadays. As resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* have slowly emerged, the failure of treatment is sadly too often a fact, especially in countries lacking the necessary health care organization to provide the long and costly treatment have adapted by the patients. Due to this concern, this infectious disease was the focus of renewed scientific interest in the last decade.*

*Despite advances in chemotherapy and the BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vaccine, tuberculosis remains significant infectious disease. Bacillus' capacity to cause latent infections which are resistant to common drugs in addition to inaccurate dosages and incomplete treatments have led to an increase in multiresistant-tuberculosis (MDR-TB). An effective treatment for this sort of infections is a huge challenge as it relies on very few effective solutions. As a result of the previous, treatments last extremely long and patients' prognosis is not favourable.*

*The increasing emergence of drug resistance in combination with AIDS, which endangers host's health and allows reactivation of persistent infection highlight the need to develop novel TB drugs that are active against drug resistant bacteria but, more importantly, kill persistent bacteria and shorten the length of treatment. Recent new and exciting developments in tuberculosis drug discovery show good promise of a possible revolution in the chemotherapy of tuberculosis.*

## **2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

---

*Mycobacterium tuberculosis*, agente causal de la tuberculosis (TB), es un patógeno que en forma latente, ha infectado a un tercio de la población mundial. Cada año hay ocho millones de nuevos casos de tuberculosis y dos millones de muertes, siendo esta una enfermedad grave y letal que afecta al ser humano [1].

Se trata de una bacteria perteneciente al orden de los actinomicetales, familia *Micobacteriaceae*, que junto con *M.africanum*, *M.bovis* y *M.microti* constituye el complejo de bacterias causantes de la tuberculosis (TB). Se distinguen fácilmente del resto por su capacidad de sintetizar ácidos micólicos [2].

*M. tuberculosis* es un bacilo Gram positivo (aunque no se tiñe con tinción para Gram+), sino con tinción ácido alcohol resistente BAAR (las paredes celulares de los ácidos micólicos de cadena larga, les confieren la propiedad de resistir la decoloración con alcohol-ácido, después de la tinción con colorantes básicos, fucsina) por su semejanza con hongos, con tamaño entre 0.2-0.7 x 1-10 micras (µm), inmóvil, aerobio estricto y no formador de esporas. Es una bacteria de crecimiento muy lento, ubicua en agua y suelo (Figura 1) [2].

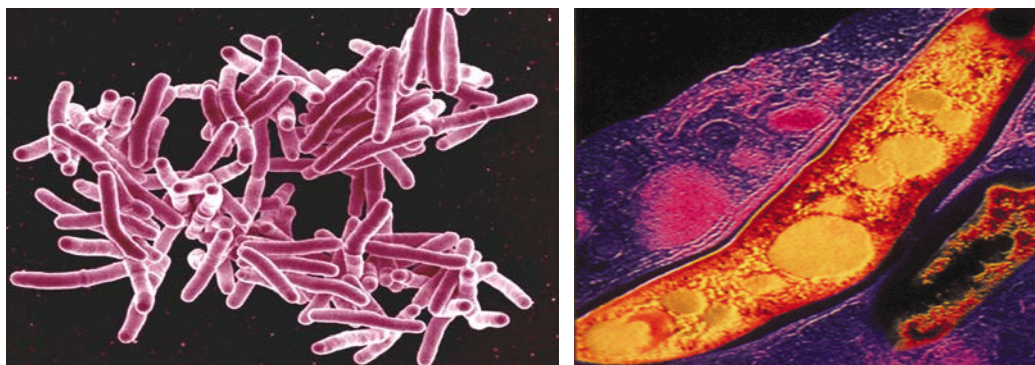


Figura 1. *M. tuberculosis* en frote de esputo teñido. Técnica de Ziehl-Neelsen. CDC/RW Smithwick (dcha) y en microscopía electrónica (izda).

La pared celular está compuesta por dos segmentos. En el segmento inferior, unido a la membrana citoplasmática se encuentra el peptidoglicano que a su vez se une covalentemente con arabinogalactano (AG), y éste se une a los ácidos micólicos. Los ácidos micólicos son el principal constituyente, formando una capa lipídica similar a la membrana externa de cualquier bacteria Gram-negativa, que le confieren una gran hidrofobicidad, lo que le hace resistente a un gran número de antibióticos. Estos componentes forman así el complejo principal de la pared y, por ende, la diana de los fármacos antituberculosos (complejo mAGP). El segmento superior se encarga de la señalización y desarrollo del proceso infeccioso y está compuesto por lípidos libres y ácidos grasos donde se sitúan las proteínas de la pared, los manósidos de fosfatidilinositol (PIMs), lípidos que contienen ptiocerol, lipomanano (LM) y lipoarabinomanano (Figura 2) [3].

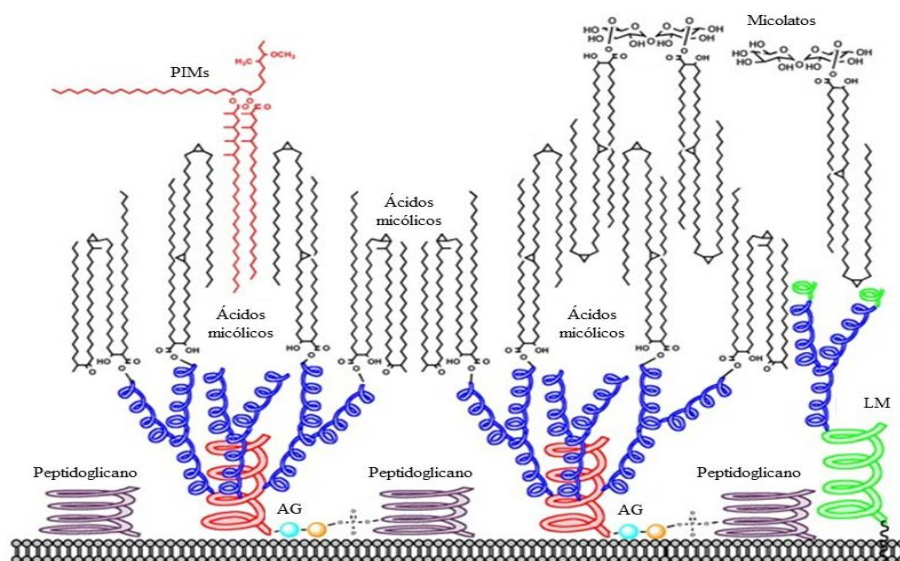


Figura 2. Pared celular de *Mycobacterium tuberculosis*

La infección por *M. tuberculosis* es contraída mediante la inhalación por vía aérea de gotículas que contengan el bacilo, emitidas directamente desde un individuo infectado

[4]. La bacteria suele infectar los pulmones y reside en macrófagos alveolares. En el caso de que el hospedador no consiga controlar la infección, el crecimiento bacteriano provocaría la destrucción del tejido pulmonar y conllevaría la muerte del infectado. Si bien hay una alta mortalidad debido a la tuberculosis, el 90% de los individuos inmunocompetentes son capaces de reprimir el crecimiento bacteriano y evitar la fase activa de la enfermedad gracias a diversos mecanismos como la producción de intermedios reactivos de oxígeno y nitrógeno por los macrófagos [5].

Aunque suele ser efectiva la defensa, la infección no acostumbra a ser erradicada por completo; este patógeno es conocido por su latencia, pudiendo ser reactivado más adelante mientras permanece el paciente asintomático. La única prueba de infección en este caso sería la prueba por hipersensibilidad de la tuberculina. La reactivación puede ocurrir en personas aparentemente sanas, si bien es muy frecuente que aparezca en infectados inmunodeprimidos como pueden ser personas VIH positivas. La reactivación ocurre normalmente en los pulmones, pero puede iniciarse en cualquier órgano. La enfermedad es un trastorno crónico caracterizado por fiebre, pérdida de peso y tos. Este último síntoma es, además, el principal mecanismo de propagación. Los síntomas descritos son consecuencia de la respuesta inmunitaria del organismo, más que de la toxicidad del bacilo [6].

## **2.1 Epidemiología: Prevalencia e Incidencia**

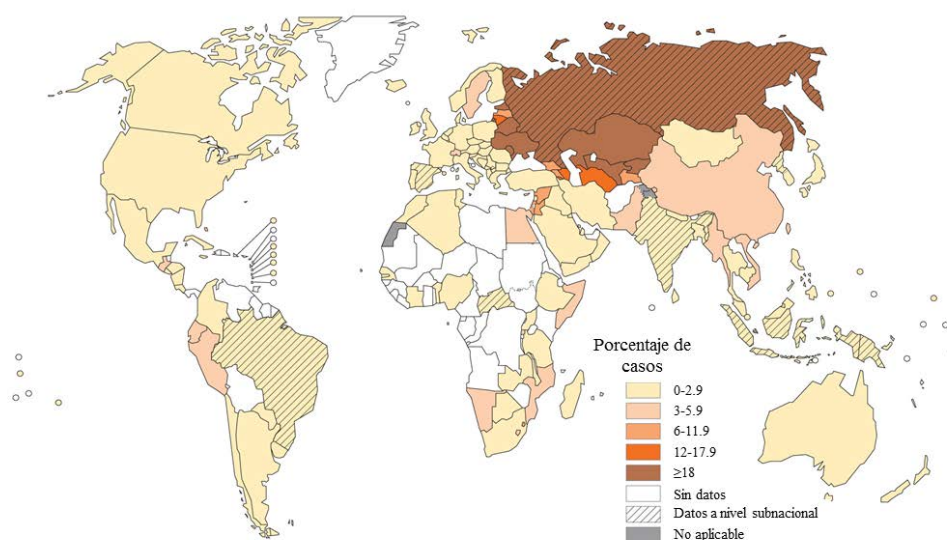
La **prevalencia** examina casos existentes, mientras que la **incidencia** examina casos nuevos. *¿Cuántas personas se ven afectadas?, ¿El riesgo está aumentando o disminuyendo?, ¿Es relevante el problema?, ¿Cómo puede prevenirse?*. Respuestas a estas preguntas daremos a lo largo del trabajo.

La **tuberculosis** es una enfermedad infecciosa, sistémica y crónica, considerada de las más letales y más antiguas que afecta al ser humano. Afecta principalmente al sistema respiratorio y se adquiere principalmente por vía aérea. Aunque se trata mayoritariamente de una enfermedad pulmonar (85%), puede afectar también a otros órganos y tejidos.

De acuerdo al Informe Global sobre la Tuberculosis de la OMS de 2016, durante ese mismo año, 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos. Seis países acaparan el 60% de la mortalidad total; encabeza esta triste lista la India,

seguida de Indonesia, China, Nigeria, el Pakistán y Sudáfrica. Se estima que en 2015 enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 170 000 niños murieron debido a esta causa (sin incluir los niños con VIH).

La tuberculosis es una de las causas principales de defunción en las personas VIH-positivas: en 2015, el 35% de las muertes asociadas al VIH se debieron a la tuberculosis. Se estima que en 2015 desarrollaron tuberculosis multirresistente (TB-MDR) unas 480 000 personas a nivel mundial (Figura 3).



*Figura 3. Porcentaje de nuevos casos de MDR-TB*

La incidencia de la tuberculosis ha disminuido por término medio un 1,5% anual desde 2000. Para alcanzar los objetivos establecidos en la estrategia *Alto a la Tuberculosis* para 2020, es preciso incrementar ese porcentaje a un 4%-5% anual. Se estima que entre 2000 y 2015 se salvaron 49 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis. Acabar para 2030 con la epidemia de tuberculosis es una de las metas relacionadas con la salud incluidas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados en fecha reciente. En la mayoría de los casos, la enfermedad no se manifiesta tras la primera infección por *M. tuberculosis*. El bacilo puede permanecer latente durante años dentro de los gránulos y en algunos casos reactivarse de nuevo. Es entonces cuando se produce la tuberculosis pulmonar.

El aumento de la aparición de la tuberculosis resistente a los fármacos y la infección por el VIH, que compromete la defensa del huésped y permite que la infección latente reactive o vuelva a los individuos más susceptibles a la tuberculosis, plantea nuevos desafíos para el control eficaz de la enfermedad [7], [8].

En los últimos 10 años, la investigación sobre *M. tuberculosis*, ha experimentado muchos progresos. Los regímenes se optimizaron junto con la implementación de la iniciativa de tratamiento directo de corta duración (DOTS). A nivel de laboratorio, se desentrañó el genoma de *M. tuberculosis* [9]. Muchos trabajos permitieron conocer los mecanismos de acción de los fármacos antituberculosos utilizados actualmente, y a partir de sustancias antimicobacterianas, han conducido a nuevos inhibidores del crecimiento [10], [11].

El tratamiento que se disponía era excesivamente largo y de unos 6 a 9 meses [12]. Aparte de la toxicidad alta, la terapia también ocasiona la inmunosupresión del paciente, siendo esta una causa muy frecuente para la selección de resistencias a fármacos a menudo mortales frente a la tuberculosis. El tratamiento se hace bastante difícil por la presencia de bacterias metabólicamente silenciosas, persistentes o latentes dentro de las lesiones del huésped, que no son susceptibles a los fármacos antimicobacterianos que matan a menudo las bacterias en crecimiento, pero no las bacterias persistentes [13]. La interacción entre micobacterias y células tipo macrófagos del huésped, es lo que permite la supervivencia prolongada y la persistencia de los bacilos en el organismo [14]. Por lo tanto, es casi imposible lograr una esterilización completa de las lesiones. Es esta la capacidad única de los bacilos de soportar el tratamiento quimioterapéutico y sobrevivir durante décadas antes de la reactivación que hace que a la tuberculosis tan difícil de tratar y erradicar.

Debido a ello, el tratamiento con una combinación de fármacos debe administrarse durante largos períodos de tiempo para prevenir la reactivación de la enfermedad por bacilos persistentes. Mucho esfuerzo de investigación se centra en la comprensión de la biología y el desarrollo de terapias que matan bacilos persistentes de manera más eficiente.

### 3 OBJETIVOS

---

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática que permita conocer y exponer los avances en el diseño de nuevos fármacos y dianas farmacoterapéuticas frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Para ello, se precisa:

- Conocer las características de la bacteria y de la enfermedad que esta provoca, explicando por qué supone un peligro actual sobre la salud a nivel mundial y en particular a pacientes inmunodeprimidos.



- Exponer la problemática de la terapia actual frente a dicho patógeno debido al creciente número de resistencias frente a bacterias y como consecuencia, el posible fracaso terapéutico.

## 4 METODOLOGÍA

---

Revisión bibliográfica de diversos artículos procedentes de revistas científicas consultadas de distintas fuentes: Google académico, PubMed, ScienceDirect, Uptodate, OMS, tanto *online* como de los fondos de la biblioteca de Farmacia.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

Diez fármacos han sido aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento de la tuberculosis, además de que se ha extendido el uso de otros fármacos como las fluoroquinolonas en casos de resistencias o en caso de pacientes que no toleren fármacos de primera línea.

En la actualidad, la quimioterapia contra la tuberculosis se compone de un cóctel de fármacos de primera línea; isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB), rifampina (RIF), rifabutina y rifapentina., administrados durante seis meses. Anteriormente, se había utilizado la estreptomicina, pero el creciente número de resistencias ha fomentado su abandono [12].

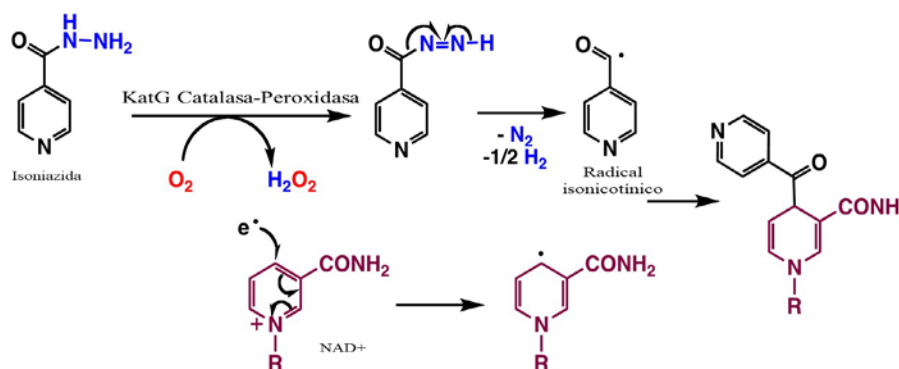
Si el tratamiento fracasa como resultado de la resistencia a fármacos bacterianos, o intolerancia a uno o más de estos, se utilizan fármacos de segunda línea, tales como; *p*-aminosalicilato (PAS), kanamicina, fluoroquinolonas, capreomicina, etionamida y cicloserina, que generalmente son menos eficaces o más tóxicos con efectos secundarios graves. Es por ese motivo fundamentalmente, por el que se han desarrollado nuevas dianas farmacológicas y nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología infecciosa, entre los cuales cabe destacar a los fármacos aprobados recientemente, la bedaquilina y la delamanida, que matan bacilos persistentes de manera más eficiente.

## 5.1 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED EN MICOBACTERIAS

### 5.1.1 Isoniazida

La isoniazida inhibe la síntesis de ácidos micólicos de *M. Tuberculosis*.

Este fármaco penetra en la célula por difusión pasiva a través de la pared celular [15]. Una vez dentro, la isoniazida no es tóxica per se, necesitará activarse por una enzima bacteriana *KatG* catalasa-peroxidasa a un radical isonicotínico. (Figura 4) [16].



Ese radical isonicotínico formado por la peroxidasa se une covalentemente a una molécula de NAD, cofactor de la enzima, para formar un aducto covalente. El aducto actúa inhibiendo a la FASII enoil-ACP reductasa (InhA) [17], un complejo de enzimas fundamental para la biosíntesis de los ácidos micólicos de la pared de la micobacteria, por lo que se bloquea la síntesis de ésta y terminará produciendo la muerte celular (Figura 5) [18]. Su mecanismo de acción molecular corresponde a una inhibición competitiva por analogía entre el sustrato y el aducto formado (Figura 5).

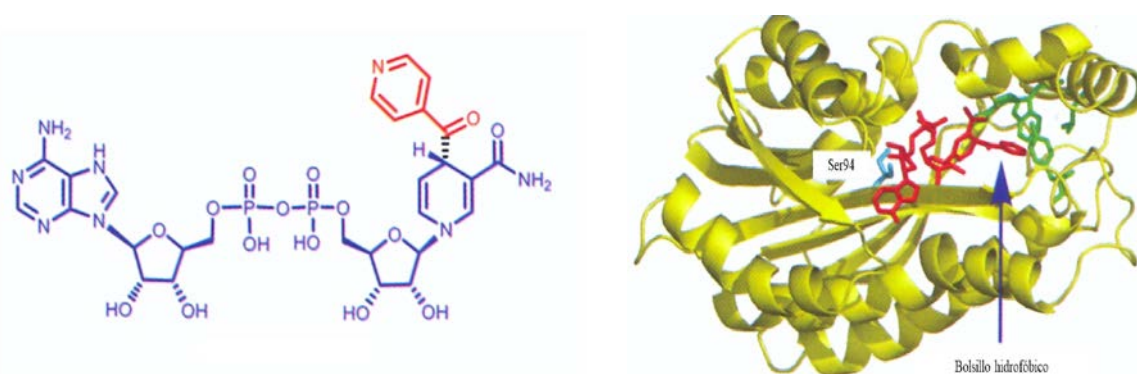


Figura 5. Complejo inhibidor de la Enoil-ACP reductasa (InhA) enzima de la biosíntesis de ácidos micólicos, bloquea la entrada del sustrato natural (enoil-ACP) y la acción del enzima ácido graso sintetasa (dcha.) y aducto formado con la InhA (izda.)

Por otra parte, el metabolito radicalario formado produce intermedios reactivos del oxígeno (ROS) como radicales superóxido, peróxido, peróxido nitrito los que interaccionan con otros componentes celulares como DNA, lípidos y proteínas potenciando la acción bactericida del fármaco.

Este fármaco, inhibidor enzimático, se utiliza como antituberculoso desde el año 1952, si bien su descubrimiento es anterior. La isoniazida es el fármaco principal frente a la infección por *M. tuberculosis*. Tiene una gran acción frente a bacterias en división [19]; sin embargo, carece de efecto bactericida ante la fase latente de la infección, siendo más un bacteriostático. Si bien suele administrarse en conjunto con otros fármacos, también está difundido su uso en monoterapia como agente profiláctico [20].

Las resistencias al fármaco se deben a mutaciones en el gen *inhA*, responsable de la síntesis de ácidos micólicos, y en la enzima *katG*, evitando la interacción con la isoniazida y su unión en el complejo *inhA* [20].

### 5.1.2 Etambutol

El etambutol (Figura 6), es inhibidor de la enzima arabinosil transferasa, que actúa durante la fase biosíntesis de la pared celular, impidiendo la síntesis de ácidos micólicos, en concreto afecta a la síntesis del complejo mucolil-arabinogalactano-peptidoglicano (mAGP). Se considera activo sobre todos los géneros de *Mycobacterium* [21].

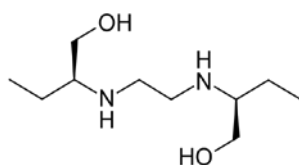


Figura 6. Estructura química del Etambutol

La resistencia más común se encuentra por mutación en el gen *embB* provocando un cambio en un aminoácido, salvando así la acción del antibiótico [22].

### 5.1.3 Pirazinamida

La pirazinamida es un importante antibiótico de primera línea usado por su interesante actividad frente a las bacterias persistentes durante la primera fase del tratamiento. Puede llegar a recortar el tiempo de terapia desde los 9 a los 6 meses. Se trata de un profármaco que entra en el bacilo por difusión pasiva, donde se convierte a su forma activa, ácido pirazinóico, mediante una enzima nicotinaminidasa, o pirazinamidasa (Figura 7 izda.) codificada por el gen *pncA* de *M. tuberculosis*.

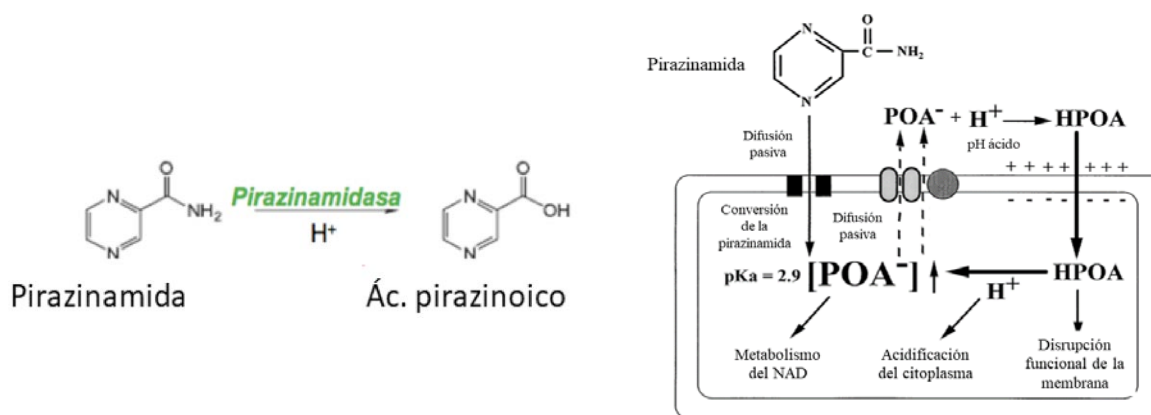


Figura 7. Conversión de la Pirazinamida (izda.) y su mecanismo de acción (dcha.)

Este ácido pirazinoico ( $pK_a$  2,9) en forma aniónica ( $POA^-$ ) tenderá a salir de la bacteria a través de difusión pasiva; cuando el medio externo sea ácido, el equilibrio se ve afectado y el fármaco volverá a entrar en la bacteria en forma protonada ( $HPOA$ ). Este protón será liberado en el interior provocando una disminución del pH. Ante la acidificación del medio, se inhiben las funciones vitales enzimáticas de *Mycobacterium*. Por otra parte, el fallo en el equilibrio ácido-base provoca una pérdida de carga en las membranas afectando al transporte de sustancias e inhibiendo la síntesis de proteínas y RNA (Figura 7 dcha.). Sin embargo, cuando el medio externo es básico o neutro, como podría ocurrir en un estudio *in vivo* o durante las fases más tempranas de la infección, el antibiótico no será efectivo al no empujarle el equilibrio ácido-base hacia el interior celular. Las resistencias al fármaco se deben a mutaciones del gen *pncA* o de su gen regulador que evitan la activación del fármaco en el interior celular [23], [24].

## 5.2 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ARN POLIMERASA EN MICOBACTERIAS

### 5.2.1 Rifamicinas

Cuatro rifamicinas se han aprobado para su uso oral en el tratamiento de la tuberculosis; rifampicina o rifampina, rifabutina y rifapentina y rifaximina, siendo esta última activa únicamente a nivel de tracto digestivo.

Las rifamicinas son inhibidores de las RNA polimerasas bacterianas al unirse específicamente con la subunidad beta de dichas proteínas, mientras que carecen de acción sobre las RNA polimerasas humanas, limitando su toxicidad [25]. Si bien la isoniazida es muy efectiva durante la primera semana en la cual la bacteria se encuentra

activa metabólicamente, la **rifampicina B** (Figura 8 izda) continua a ser activa frente a la población bacteriana que se encuentra en reposo dentro de las células del huésped [26].

Las resistencias a estos fármacos en *M. tuberculosis* se dan por mutaciones en *rpoB* que ocurren durante la replicación de los genes que codifican para la RNA polimerasa, provocando que la unión sea cada vez menos fuerte [27].

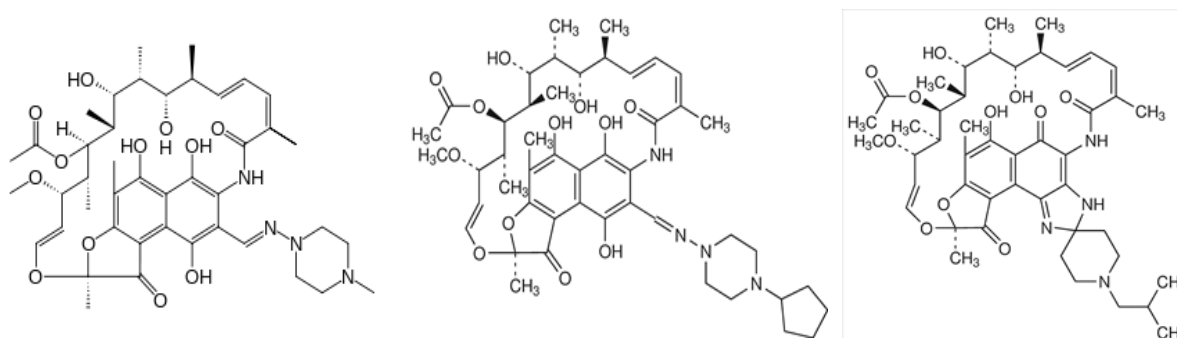


Figura 8. Estructuras químicas de Rifampicina (izda.), Rifapentina (centro) y Rifabutina (dcha.)

La **rifapentina** (Figura 8 centro), análogo semisintético de la rifamicina B, es aprobada por la FDA frente a tuberculosis en 1998, es un derivado ligeramente más potente que podría acortar los tiempos de tratamiento [26], [27]. Por otra parte, la **rifabutina** (Figura 8 dcha.), segundo derivado semisintético de la rifamicina B, se difunde más en tejido que sus predecesores. Su característica fundamental es que induce al CYP3A4 menos que las otras rifamicinas, por lo que provoca menos interacciones en pacientes VIH positivos que se encuentren en terapia con antirretrovirales [28]

### 5.3 NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS Y NUEVOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

#### 5.3.1 Bedaquilina

La bedaquilina (Figura 9 izda.), (MC207, *Sirturo*®), es un antituberculoso aprobado por FDA en 2012 para el tratamiento de la tuberculosis resistente a isoniazida y rifampicina (MDR-TB).

Se incluye en la familia de las diarilquinolonas, la serie más avanzada de nuevos fármacos antituberculosos, es altamente selectivo y específicamente inhibe la actividad esencial de la ATP sintasa en la replicación, pero no en otras células procariotas o eucariotas [29]. Posee un núcleo central heterocíclico de quinolina con un grupo hidroxilo y amino terciarios, que son responsables de su acción antimicótica bacteriana causa principal que lo diferencian del resto de antituberculosos [30].

Su dosis recomendada es de 100mg por comprimido y su concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 5 horas después de la dosis [31]. Presenta una elevada toxicidad y puede llegar a causar cambios graves en el ritmo cardíaco.

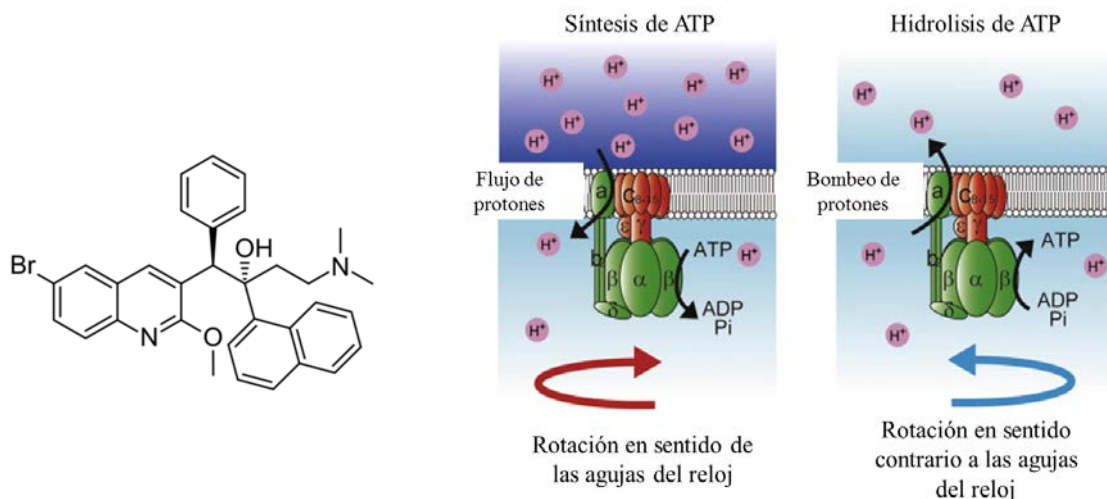


Figura 9. Estructura química de la Bedaquilina (izda.) y mecanismo de acción de la bomba ATPasa (dcha.)

La bedaquilina bloquea la bomba de protones acoplada a la ATP adenosina sintasa (H<sup>+</sup>-ATPasa/sintasa) del *Mycobacterium* (Figura 9 dcha.), y así interfiere con la rotación del disco de transmembrana conduciendo a disminución de ATP, y se disminuyen las reservas energéticas que conlleva a la muerte celular y como consecuencia a la muerte de la micobacteria [32].

### 5.3.2 Delamanida y Petromanida

La delamanida (OPC-67683) (Figura 10 izda.) es un derivado nitroamidazólico con actividad específica frente a bacterias ácido alcohol resistentes al inhibir la síntesis de la pared celular y al facilitar la penetración de otras sustancias antituberculosas. No produce, por otra parte, ningún tipo de toxicidad frente a bacterias gram positivas o negativas, evitando así interferir con la flora bacteriana intestinal [33].

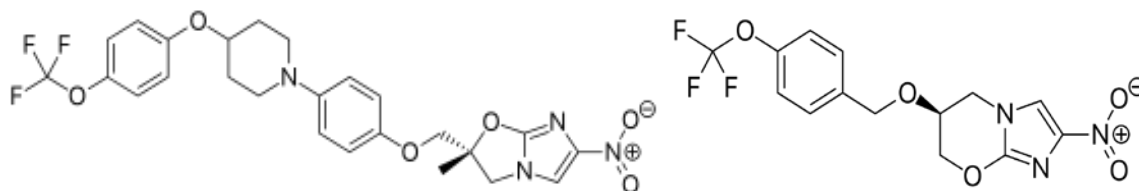


Figura 10. Estructura química de Delamanida (dcha.) y Petromanida (izda.)

Delamanida es un profármaco que debe ser activado por una enzima nitrorreductasa deazaflavin-dependiente presente en el propio *M. tuberculosis*. Aislándose cepas bacterianas resistentes a este fármaco, se ha podido observar que, ante una mutación en

el gen *Rv3546*, la bacteria carece de este enzima, por lo cual sobrevive a su toxicidad [34]. En su activación, genera un metabolito reactivo radicalario desnitro-imadazooxazol, el cuál es responsable de la inhibición de la síntesis de ácidos micólicos, al actuar como donador de NO (Figura 11) [35].

Delamanida ha demostrado ser eficaz frente a micobacterias independientemente de si se encuentran en su fase de crecimiento [36]. No presenta ningún tipo de interacción con terapias antirretrovirales, por lo que es ideal para tratar casos de tuberculosis multirresistentes en pacientes con VIH [35].

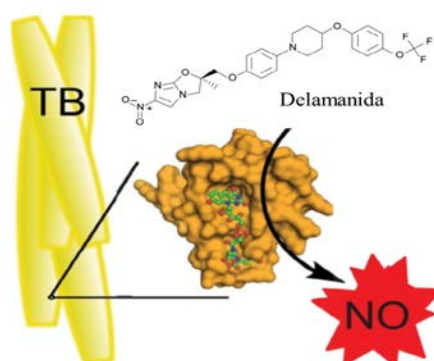


Figura 11. Actividad de la Delamanida

Pretomanida (Figura 10 dcha.) (PA-824), análogo de la delamanida. Se trata de un profármaco cuya bioactivación requiere de la coenzima F420 presente en la micobacteria. Su mecanismo de acción es idéntico al de la Delamanida, pues se basa en inhibir la síntesis de los ácidos micólicos que son imprescindibles en la pared de *M. tuberculosis* por mediación de óxido nítrico (NO) [37], [38].

## 5.4 NUEVAS LÍNEAS Y TENDENCIAS EN EL DISEÑO

Además de los nuevos antituberculosos recientemente aprobados mencionados en el apartado anterior, se encuentran en estudio de fase clínica nuevos fármacos frente a cepas resistentes de *M. tuberculosis*.

### 5.4.1 SQ109

Entre estos nuevos fármacos se incluye el SQ109 (Figura 12). Este fármaco novel es una etilenodiamina, que se identificó en un primer momento como análoga al etambutol. Sin embargo, parece que es activa frente a la tuberculosis por otro mecanismo diverso: se ha observado que reduce la incorporación de ácidos micólicos en forma de esteres de halosa a la pared celular a nivel de transporte y procesado. No se han encontrado aún ningún tipo de resistencias a este fármaco [39]. Además, este fármaco tiene una gran acción sinérgica



junto con las rifampicinas, pudiendo recuperar estas su efectividad hasta en cepas frente a la cuales se habrían detectado resistencias [40].

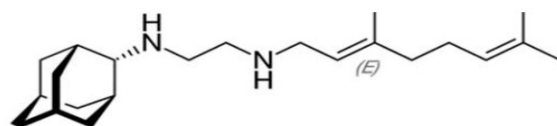


Figura 12. Estructura química de SQ109

#### 5.4.2 Oxazolidinonas

Por otra parte, se encuentran la familia de las oxazolidinonas (Figura 13), antibióticos de origen sintético cuyo mecanismo de acción único las hace actuar sobre la subunidad 50S ribosomal de la bacteria, bloqueando la síntesis de proteínas [41], [42].

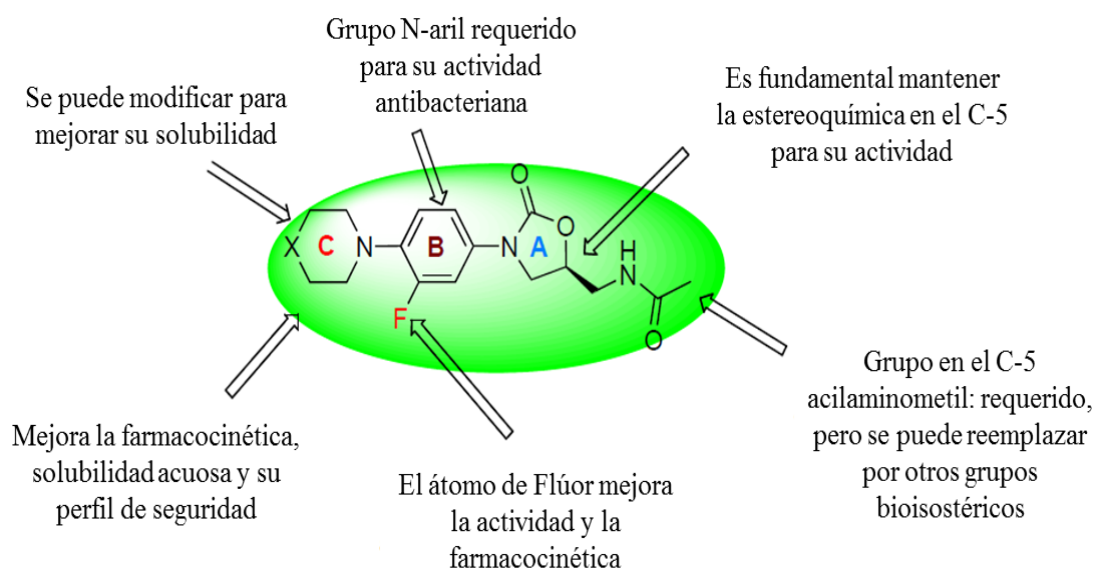


Figura 13. Relación estructura-actividad de las oxazolidinonas

Dentro de este grupo cabe destacar en primer lugar el linezolid (Figura 14 izda.). Posee un gran espectro de acción frente a mycobacterias así como gérmenes gram positivos anaerobios, además de no presentar resistencias cruzadas con otros antituberculosos y se absorbe en su totalidad por vía oral; sin embargo, su alto coste y su toxicidad a largo tiempo, especialmente a nivel nervioso, limitan su uso como bactericida [43], [44] .

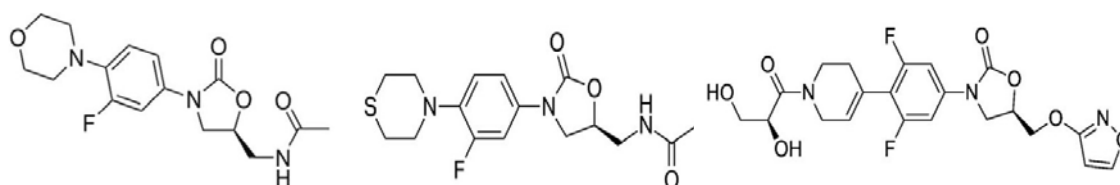


Figura 14. Estructuras químicas de Linezolid (izda.), Sutezolid (centro) y AZD-5874 (dcha.)



El Sutezolid (PNU-100480) (Figura 14 centro) es otra oxazolidinona de buena absorción oral, sin embargo, tiene un importante efecto de primer paso hepático. Afortunadamente, sus metabolitos también tienen una importante actividad antituberculosa [44], [45]. Tiene una actividad mayor comparada al linezolid, posee actividad sinérgica cuando se administra junto con otros antibióticos y es bien tolerado en humanos [46], [47].

El fármaco AZD-5847 (Figura 14 dcha.), originalmente fue desarrollado para tratar infecciones por bacterias Gram positivas. Si bien resulta ser más activo frente a *M. tuberculosis* tanto en fase extracelular como intracelular que el linezolid, no es más eficaz que el sutezolid y presenta graves reacciones adversas a largo plazo como pérdida de visión y daños a nivel de sistema nervioso periférico, por lo que su investigación se encuentra en estos momentos detenida [48]–[50].

En el esquema siguiente (Figura 15) se presenta los lugares de acción de estos nuevos antituberculosos y sus dianas farmacológicas.

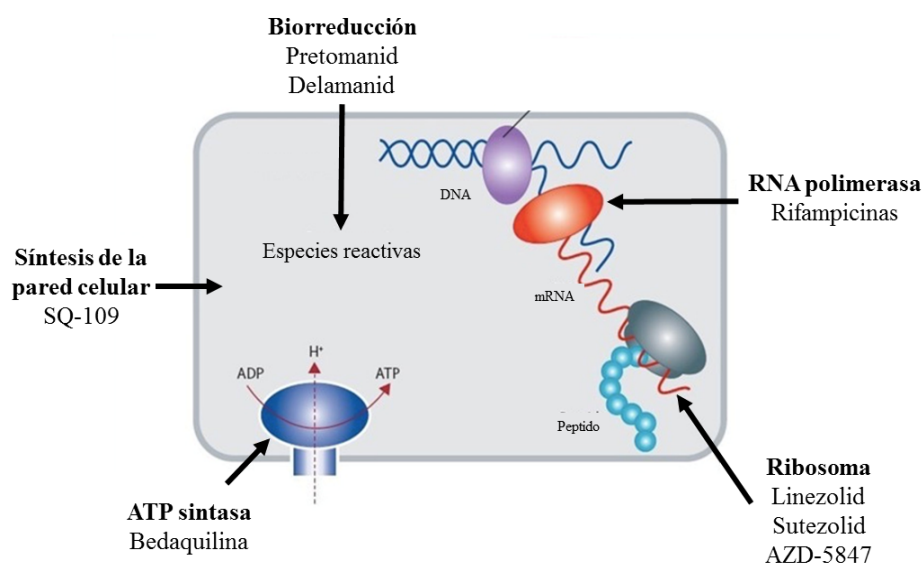


Figura 15. Esquema de lugares de acción frente a *M. tuberculosis*

## 6 CONCLUSIÓN

La creciente aparición de resistencias en cepas de *M. tuberculosis* supone una amenaza a la hora del control de la enfermedad al originar problemas tanto a nivel de los sistemas de salud nacionales, como en la economía y en la sociedad. Debido a la capacidad de evasión del sistema inmune del bacilo, al largo tratamiento y a su consecuente difícil adherencia, los fármacos de primera línea clásicos empiezan a quedarse obsoletos, por lo que tendremos que buscar nuevas combinaciones de antibióticos y nuevas dianas sobre

las cuales actuar. La aprobación reciente del uso de nuevas terapias como la bedaquilina y la delamanida, así como la continua e innovadora investigación en otras líneas, que siguen presentando fármacos eficaces para controlar tanto la morbilidad como la mortalidad de la bacteria, incitan a mantener la esperanza en las posibilidades de continuar tratando la enfermedad.

## 7 BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO, "Global Tuberculosis Report," 2016.
- [2] "Mycobacterium tuberculosis," *Inst. Nac. Segur. e Hig. en el Trab.*, vol. Fichas de, pp. 1–4, 2012.
- [3] P. J. Brennan, "Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*," *Tuberculosis*, vol. 83, no. 1–3, pp. 91–97, 2003.
- [4] C. J. Cambier, S. Falkow, and L. Ramakrishnan, "Host evasion and exploitation schemes of *Mycobacterium tuberculosis*," *Cell*, vol. 159, no. 7, pp. 1497–1509, 2014.
- [5] M. I. Samanovic and K. H. Darwin, "Game of 'Somes: Protein Destruction for *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis," *Trends Microbiol.*, vol. 24, no. 1, pp. 26–34, 2016.
- [6] M. S. Glickman and W. R. Jacobs, "Microbial pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*: Dawn of a discipline," *Cell*, vol. 104, no. 4, pp. 477–485, 2001.
- [7] E. L. Corbett, C. J. Watt, N. Walker, D. Maher, B. G. Williams, M. C. Raviglione, and C. Dye, "The Growing Burden of Tuberculosis," *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, no. 9, pp. 1009–1021, 2003.
- [8] J. B. Nachege and R. E. Chaisson, "Tuberculosis drug resistance: a global threat," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, no. Suppl 1, pp. S24–S30, 2003.
- [9] J.-C. Camus, M. J. Pryor, C. Médigue, and S. T. Cole, "Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv," *Microbiology*, vol. 148, no. Pt 10, pp. 2967–73, 2002.
- [10] G. A. C. Chung, Z. Aktar, S. Jackson, and K. Duncan, "High-throughput screen for detecting antimycobacterial agents," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, no. 10, pp. 2235–2238, 1995.
- [11] I. Orme, "Search for New Drugs for Treatment of Tuberculosis," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, no. 7, pp. 1943–1946, 2001.
- [12] H. Blumberg, W. Burman, R. Chaisson, C. Daley, S. Etkind, L. Friedman, P. Fujiwara, M. Grzemska, P. Hopewell, M. Iseman, R. M. Jasmer, V. R. Koppaka, R. I. Menzies, R. J. O'Brien, R. R. Reves, L. B. Reichman, P. M. Simone, J. R. Starke, and A. A. Vernon, "American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 167, no. 4, pp. 603–662, 2003.
- [13] Y. Zhang, "Persistent and dormant tubercle bacilli and latent tuberculosis," *Front. Biosci.*, vol. 9, pp. 1136–1156, 2004.
- [14] "Scientific blueprint for tuberculosis drug development," *Tuberculosis (Edinb.)*, vol. 81, pp. 1–52, 2001.
- [15] F. Bardou, C. Raynaud, C. Ramos, M. A. Lanéeelle, and G. Lanéeelle, "Mechanism of isoniazid uptake in *Mycobacterium tuberculosis*," *Microbiology*, vol. 144, no. 9, pp. 2539–2544, 1998.
- [16] G. S. Timmins and V. Deretic, "Mechanisms of action of isoniazid," *Mol. Microbiol.*, vol. 62, no. 5, pp. 1220–1227, 2006.
- [17] C. Vilchèze and W. R. Jacobs, "The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics," *Annu. Rev. Microbiol.*, vol. 61, pp. 35–50, 2007.
- [18] H. Marrakchi, G. Lanéeelle, and A. Quémar, "InhA, a target of the antituberculous drug isoniazid, is involved in a mycobacterial fatty acid elongation system, FAS-II," *Microbiology*, vol. 146, no. 2, pp. 289–296, 2000.
- [19] Y. Zhang, "the Magic Bullets and Tuberculosis Drug Targets," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 45, no. 1, pp. 529–564, 2005.
- [20] G. F. dos S. Fernandes, H. R. N. Salgado, and J. L. dos Santos, "Isoniazid: A review of Characteristics, Properties and Analytical Methods," *Crit. Rev. Anal. Chem.*, vol. 47, no. 2, pp. 93–98, 2017.
- [21] Elsevier Ltd., "Ethambutol," *Tuberculosis (Edinb.)*, vol. 88, pp. 102–105, 2008.
- [22] S. V. Ramaswamy, A. G. Amin, S. Göksel, C. E. Stager, S. J. Dou, H. El Sahly, S. L. Moghazeh, B. N. Kreiswirth, and J. M. Musser, "Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, no. 2, pp. 326–36, 2000.
- [23] Y. Zhang, W. Shi, W. Zhang, and D. Mitchison, "Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance," *Microbiol. Spectr.*, vol. 2, no. 4, pp. 1–12, 2013.
- [24] Y. Zhang and D. Mitchison, "The curious characteristics of pyrazinamide: A review," *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 7, no. 1, pp. 6–21, 2003.
- [25] L. F. Chen and D. Kaye, "Current Use for Old Antibacterial Agents: Polymyxins, Rifamycins, and Aminoglycosides," *Med. Clin. North Am.*, vol. 95, no. 4, pp. 819–842, 2011.
- [26] D. Mitchison and G. Davies, "The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future," *Int. J.*

- Tuberc. Lung Dis.*, vol. 16, no. 6, pp. 724–732, 2012.
- [27] D. M. Rothstein, “Rifamycins , Alone and in Combination,” pp. 1–20, 2016.
- [28] S. Hennig, E. M. Svensson, R. Niebecker, P. B. Fourie, M. H. Weiner, S. Bonora, C. A. Peloquin, K. Gallicano, C. Flexner, A. Pym, P. Vis, P. L. Olliaro, H. McIlleron, and M. O. Karlsson, “Population pharmacokinetic drug-drug interaction pooled analysis of existing data for rifabutin and HIV PIs,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, no. 5, pp. 1330–1340, 2016.
- [29] D. Hoagland, J. Liu, R. E. R. B. Lee, and R. E. R. B. Lee, “New agents for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 102, pp. 55–72, 2016.
- [30] A. Mattelli, C. C. Anna, K. E. Dooley, and A. Kritski, “TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs,” *Future Microbiol.*, vol. 5, no. 6, pp. 849–858, 2010.
- [31] FDA, “Division of Anti-Infective Products Office of Antimicrobial Products CDER, FDA NDA 204-384 Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis,” *Div. Anti-Infective Prod. Off. Antimicrob. Prod.*, 2012.
- [32] L. K. Lee, A. G. Stewart, M. Donohoe, R. A. Bernal, and D. Stock, “The structure of the peripheral stalk of *Thermus thermophilus* H<sup>+</sup>-ATPase/synthase,” *Nat. Struct. Mol. Biol.*, vol. 17, no. 3, pp. 373–8, 2010.
- [33] S. K. Field, D. Fisher, J. M. Jarand, and R. L. Cowie, “New treatment options for multidrug-resistant tuberculosis,” *Ther Adv Respir Dis*, vol. 6, no. 5, pp. 255–268, 2012.
- [34] S. Esposito, S. Bianchini, and F. Blasi, “Bedaquiline and delamanid in tuberculosis,” *Expert Opin. Pharmacother.*, no. August 2015, pp. 1–12, 2015.
- [35] a S. Xavier and M. Lakshmanan, “Delamanid: A new armor in combating drug-resistant tuberculosis,” *J Pharmacol Pharmacother*, vol. 5, no. 3, pp. 222–224, 2014.
- [36] J. D. Szumowski and J. B. Lynch, “Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis,” *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 9, pp. 677–682, 2015.
- [37] W. a Denny and B. D. Palmer, “The nitroimidazooxazines (PA-824 and analogs): structure-activity relationship and mechanistic studies,” *Future Med. Chem.*, vol. 2, no. 8, pp. 1295–1304, 2010.
- [38] M. W. Carroll, D. Jeon, J. M. Mountz, J. D. Lee, Y. J. Jeong, N. Zia, M. Lee, J. Lee, L. E. Via, S. Lee, S. Y. Eum, S. J. Lee, L. C. Goldfeder, Y. Cai, B. Jin, Y. Kim, T. Oh, R. Y. Chen, L. E. Dodd, W. Gu, V. Dartois, S. K. Park, C. T. Kim, C. E. Barry, and S. N. Chof, “Efficacy and safety of metronidazole for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 57, no. 8, pp. 3903–3909, 2013.
- [39] K. a Sacksteder, M. Protopopova, C. E. Barry, K. Andries, and C. a Nacy, “Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action,” vol. 7, no. 7, pp. 823–837, 2012.
- [40] P. Chen, J. Gearhart, M. Protopopova, L. Einck, and C. A. Nacy, “Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 58, no. 2, pp. 332–337, 2006.
- [41] A. H. Lin, R. W. Murray, T. J. Vidmar, and K. R. Marotti, “The oxazolidinone eperzolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, no. 10, pp. 2127–2131, 1997.
- [42] J. Thompson, M. O'Connor, J. A. Mills, and A. E. Dahlberg, “The protein synthesis inhibitors, oxazolidinones and chloramphenicol, cause extensive translational inaccuracy in vivo,” *J. Mol. Biol.*, vol. 322, no. 2, pp. 273–279, 2002.
- [43] B. Bozdogan and P. C. Appelbaum, “Oxazolidinones: Activity, mode of action, and mechanism of resistance,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 23, no. 2, pp. 113–119, 2004.
- [44] P. S. Jadhavar, M. D. Vaja, T. M. Dhameliya, and A. K. Chakraborti, “Oxazolidinones as Anti-tubercular Agents : Discovery , Development and Future Perspectives,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 22, no. June 2016, pp. 4379–4397, 2015.
- [45] S. Hofman, M. M. Segers, S. Ghimire, M. S. Bolhuis, M. G. G. Sturkenboom, D. van Soolingen, and J. W. C. Alffenaar, “Emerging drugs and alternative possibilities in the treatment of tuberculosis,” *Expert Opin. Emerg. Drugs*, vol. 21, no. 1, pp. 103–116, 2016.
- [46] R. S. Wallis, W. M. Jakubiec, V. Kumar, A. M. Silvia, D. Paige, D. Dimitrova, X. Li, L. Ladutko, S. Campbell, G. Friedland, M. Mitton-Fry, and P. F. Miller, “Pharmacokinetics and Whole-Blood Bactericidal Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of Single Doses of PNU-100480 in Healthy Volunteers,” *J. Infect. Dis.*, vol. 202, no. 5, pp. 745–751, 2010.
- [47] R. S. Wallis, W. Jakubiec, V. Kumar, G. Bedarida, A. Silvia, D. Paige, T. Zhu, M. Mitton-Fry, L. Ladutko, S. Campbell, and P. F. Miller, “Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, no. 2, pp. 567–574, 2011.
- [48] K. N. Williams, C. K. Stover, T. Zhu, R. Tasneen, S. Tyagi, J. H. Grosset, and E. Nuermberger, “Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a murine model,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 4, pp. 1314–1319, 2009.
- [49] M. Zhang, C. Sala, N. Dhar, A. Vocat, V. K. Sambandamurthy, S. Sharma, G. Marriner, V. Balasubramanian, and S. T. Cole, “In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating mycobacterium tuberculosis,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, no. 6, pp. 3217–3223, 2014.
- [50] S. J. Tang, Q. Zhang, L. H. Zeng, H. Sun, J. Gu, X. H. Hao, Y. D. Liu, L. Yao, and H. P. Xiao, “Efficacy and safety of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis,” *Jpn. J.*

## 7.1 IMAGENES Y RECURSOS ONLINE

Las figuras se han obtenido en mayo 2017 en diferentes recursos.

- Las figuras. **1-16**, obtenidas en los siguientes enlaces web:
  - 1 : <https://microbelog.wordpress.com/2012/08/21/drug-resistance-and-persistence-in-mycobacterium-tuberculosis/> .
  - 2 : <http://www.birmingham.ac.uk/staff/profiles/biosciences/alderwick-luke.aspx> .
  - 3 : <http://www.who.int/tb/areas-of-work/monitoring-evaluation/mdr-tb-surveillance/en/>
  - 4 : <http://www.nature.com/nsmb/journal/v13/n5/full/nsmb1089.html>.
  - 5 : [https://www.researchgate.net/publication/301775375\\_New\\_agents\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_drug-resistant\\_Mycobacterium\\_tuberculosis](https://www.researchgate.net/publication/301775375_New_agents_for_the_treatment_of_drug-resistant_Mycobacterium_tuberculosis) y <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/nj/c3nj01453c#!divAbstract>
  - 6 : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14052#section=Top>
  - 7 : [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422009000900040](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000900040) y <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12701830>
  - 8 : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5381226> , <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6323497> y <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6323490>
  - 9 : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5388906> y [http://www.nature.com/nsmb/journal/v17/n3/images\\_article/nsmb.1761-F1.jpg](http://www.nature.com/nsmb/journal/v17/n3/images_article/nsmb.1761-F1.jpg)
  - 10 : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6480466> y <http://dmd.aspetjournals.org/content/43/8/1277>
- Las **Figuras 11-14** : Obtenidas de S. Hofman, M. M. Segers, S. Ghimire, M. S. Bolhuis, M. G. G. Sturkenboom, D. van Soolingen, and J. W. C. Alffenaar, “Emerging drugs and alternative possibilities in the treatment of tuberculosis,” *Expert Opin. Emerg. Drugs*, vol. 21, no. 1, pp. 103–116, 2016.
- La **Figura 15** : Obtenida de P. S. Jadhavar, M. D. Vaja, T. M. Dhameliya, and A. K. Chakraborti, “Oxazolidinones as Anti-tubercular Agents : Discovery , Development and Future Perspectives,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 22, no. June 2016, pp. 4379–4397, 2015.